

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 23 DEC 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 58 814.0

**Anmeldetag:** 16. Dezember 2003

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH,  
64293 Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Prolinylarylacetamide

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. September 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

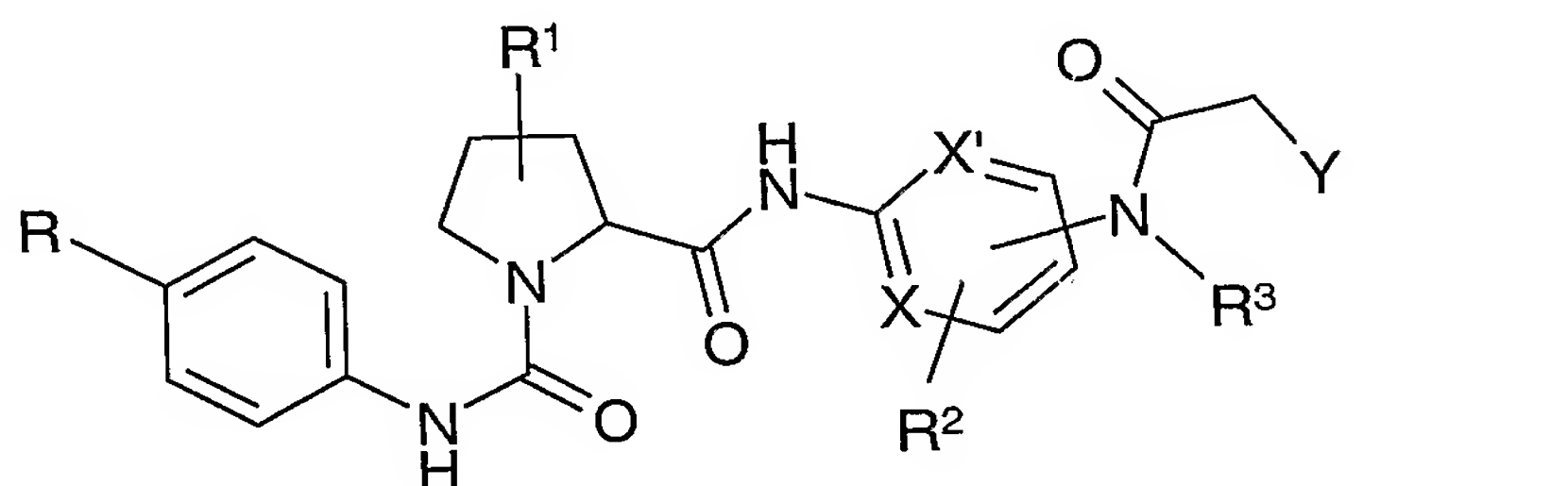
Ebert

**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
64271 Darmstadt**

**Prolinylarylacetamide**

# Prolinylarylacetamide

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R

Hal,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{A}$  oder OA,

R<sup>1</sup>

H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-,

15

Cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-, A-CONH-, A-CONA-,

Ph-CONA-, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>,

CONHA, CON(A)<sub>2</sub>, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,

=N-OH, =N-OA oder =CF<sub>2</sub>,

20

X, X'

jeweils unabhängig voneinander CH, CHal oder N,

Y

R<sup>4</sup> oder Hal,

Ph

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA,

OH oder Hal substituiertes Phenyl,

R<sup>2</sup>

H, Hal oder A,

R<sup>3</sup>

H oder A,

R<sup>4</sup>

OH, OA, A-COO-, NHA, NHA<sub>Ar</sub>, NAA', Het oder

-NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup>,

R<sup>5</sup>

H, A, -CHR<sup>3</sup>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,

30

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(=NH)NH<sub>2</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>1</sup> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sup>3</sup>,

Het

einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-

Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach

35

- 5 durch A, OH, OA, CN, COOH, COOA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,
- Het<sup>1</sup> einen ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA und/oder CN substituiert sein kann,
- 10 A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- Ar Naphthyl, Biphenyl oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> oder -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-COOR<sup>3</sup> substituiertes Phenyl,
- 15 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1, 2 oder 3,
- p 1, 2, 3, 4 oder 5,
- 20 bedeuten,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.
- 30 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose,
- 35 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

5

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

10

15

Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, andere Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

20

Weitere heterocyclische Derivate kennt man aus der WO 03/045912. Pyrrolidinderivate als Inhibitoren des Endothelin-Converting-Enzyms sind aus der WO 02/06222 bekannt.

25

Pyrrolidinderivate als Cholecystokinin- und Gastrin-Inhibitoren sind in der US 5,340, 801 beschrieben. Andere Pyrrolidinderivate kennt man aus WO 01/044192.

30

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

35

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von

Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und anti-thrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und

antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

5

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

10

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

20

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

25

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

30

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;  
E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);  
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);  
M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

35



Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

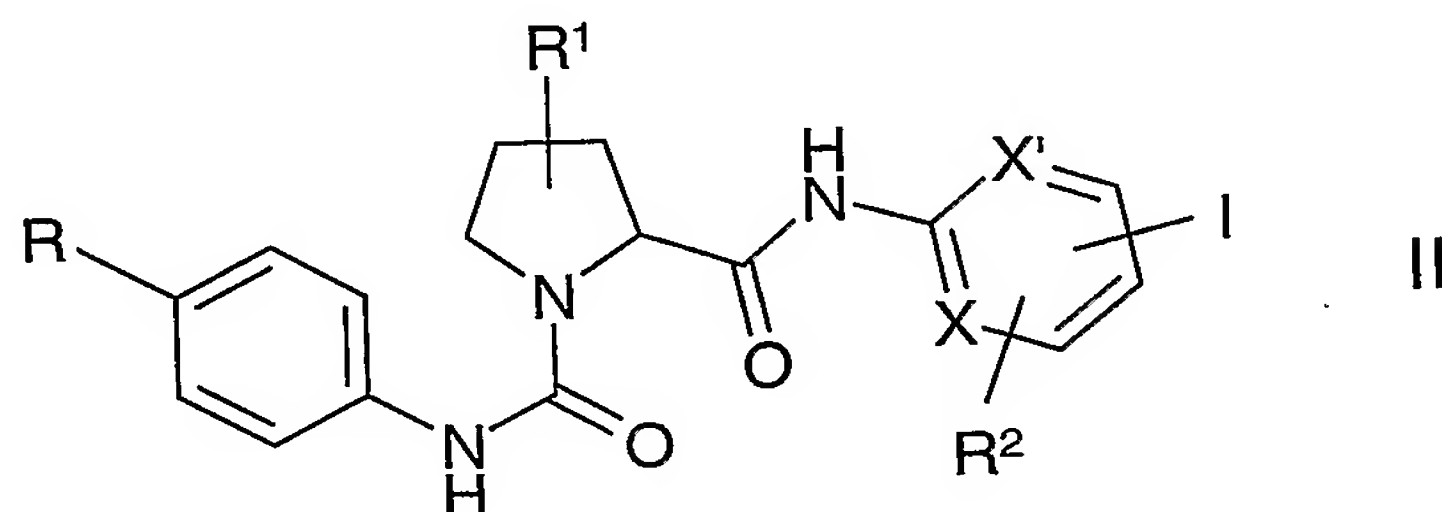
5 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den  
10 anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

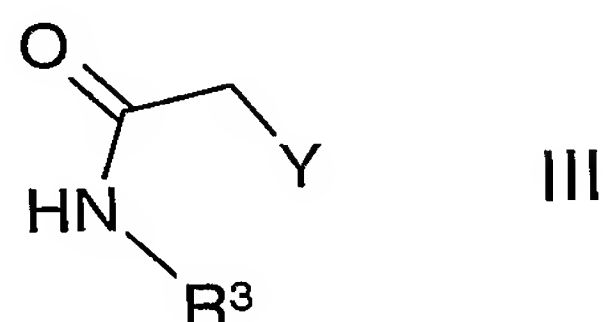
20 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß  
25 man

a) eine Verbindung der Formel II



worin  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$  und  $X'$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



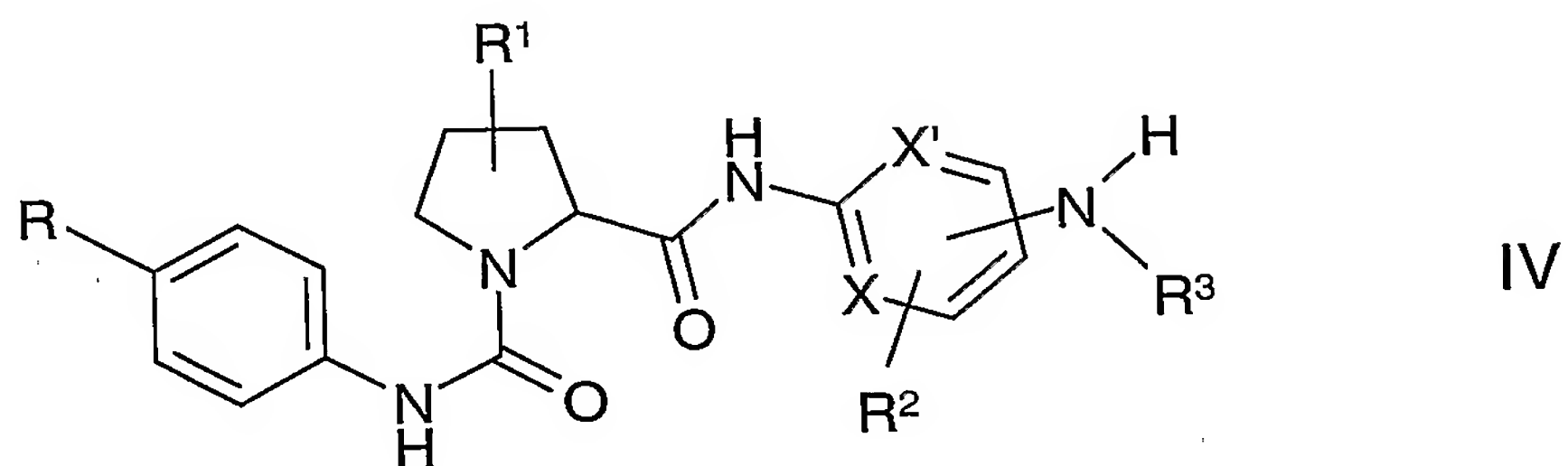
worin

$Y$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

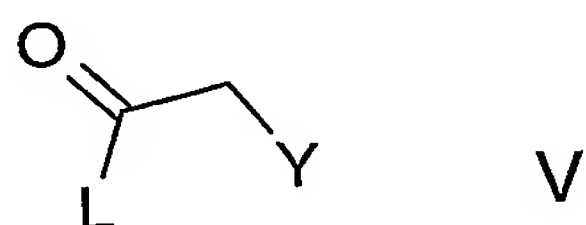
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$  und  $X'$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

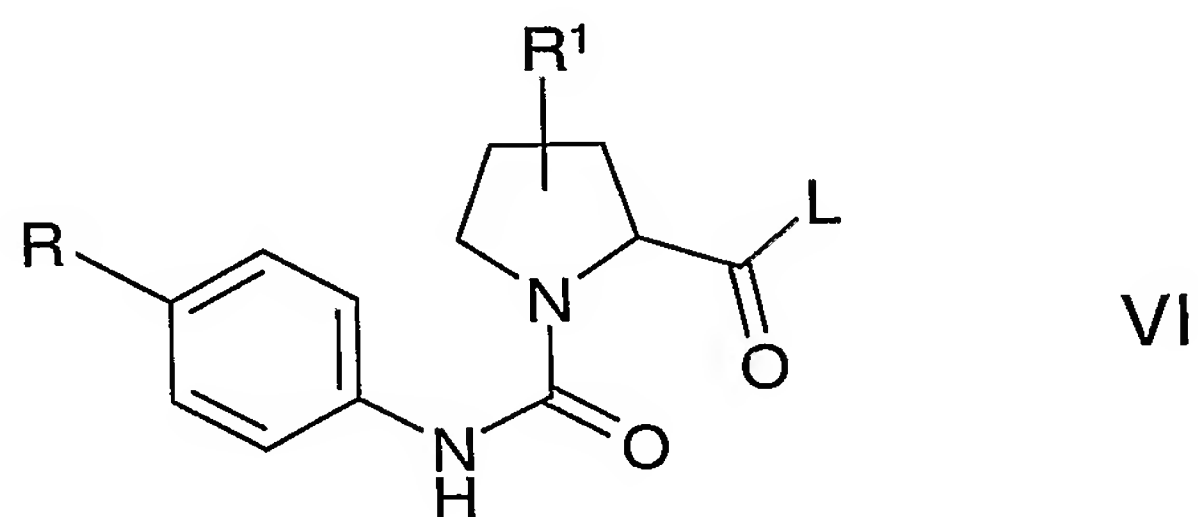


worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte  
OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

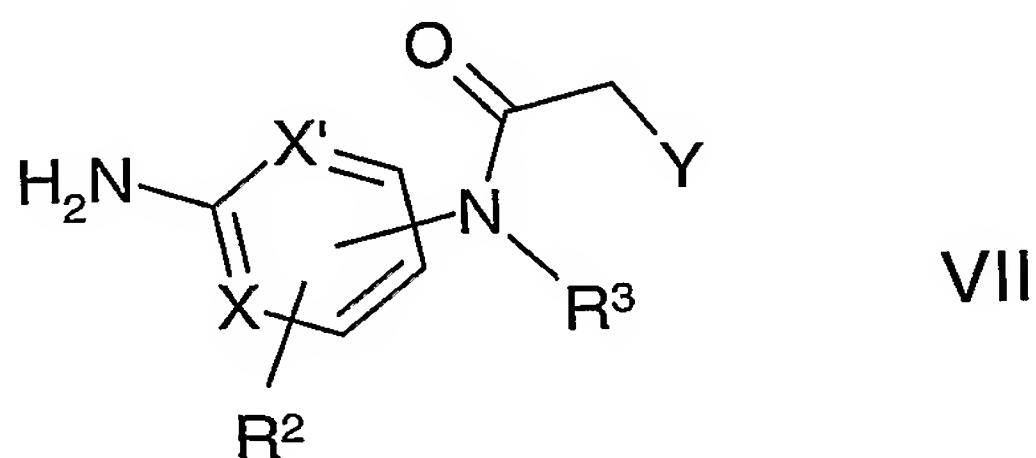
oder

c) eine Verbindung der Formel VI



worin R und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
und  
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte  
OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VII



worin  $R^2$ ,  $R^3$ , X, X' und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, X' und Y die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

A bedeutet daher auch bevorzugt Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

R bedeutet vorzugsweise Hal oder -C≡C-H.

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise H, =O (Carbonylsauerstoff), Hal, A, OH oder OA, besonders bevorzugt OH.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H oder Hal.

X bedeutet vorzugsweise CH oder N;  
X' bedeutet vorzugsweise CH.

- 5  $R^3$  bedeutet vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.  
 $R^5$  bedeutet vorzugsweise H oder A.

10 Unsubstituiertes Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

30 Unsubstituiertes Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-

5 Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-  
oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny,  
Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyrany, 1,4-Dioxany, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-  
yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-  
pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-  
, -6-, -7- oder -8-chinoly, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder  
-8-isochinoly, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl,  
weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-  
10 Ethylenedioxyphenyl, 3,4-Ethylenedioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)-  
phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-  
phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner  
bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofurany oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furany.

15 Het bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der  
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA  
substituiert sein kann.

20 Het bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder  
dreifach durch A, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,  
Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl,  
25 Piperidinyl, Morpholiny oder Piperazinyl.

30 Het bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-  
oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiertes Imidazolyl, Pyridyl,  
Piperidinyl, Morpholiny oder Piperazinyl.

35 Unsubstituiertes Het<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-  
Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-  
Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-  
Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-  
Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-



Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Het<sup>1</sup> bedeutet besonders bevorzugt einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen; ganz besonders bevorzugt Thienyl, Furyl, Imidazolyl oder Indolyl.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl,

3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl; ferner unsubstituiertes Naphthyl oder Biphenyl.

Ar bedeutet besonders bevorzugt Naphthyl oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N(R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$  oder  $\text{CON(R}^3)_2$ , substituiertes Phenyl. Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Io ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia      R      Hal oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  bedeutet;

in Ib       $\text{R}^1$       H, =O, Hal, A, OH oder OA, bedeutet;

	in Ic	$R^1$	OH bedeutet;
5	in Id	X X'	CH oder N, CH bedeuten;
10	in Ie	$R^2$	H oder Hal bedeutet;
	in If	$R^3$	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;
15	in Ig	Het	einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiert sein kann, 20 bedeutet;
25	in Ih	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl bedeutet;
30	in Ii	Het <sup>1</sup>	einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen bedeutet;
35	in Ij	$R^5$	H oder A

bedeutet;

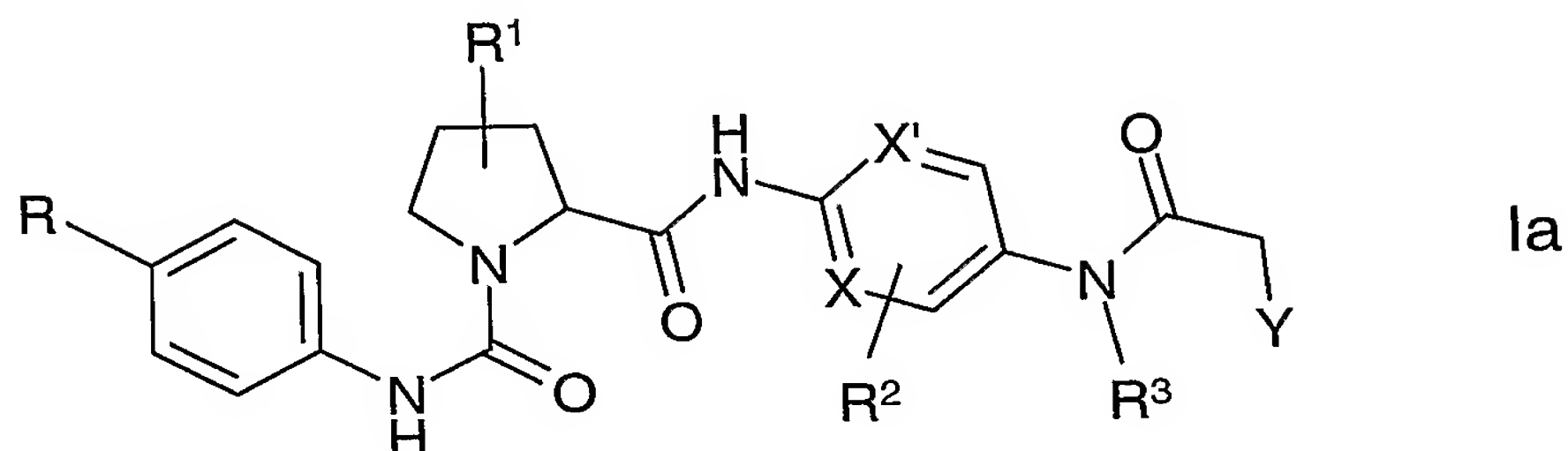
in Ik      Ar      Naphthyl oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup> oder CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, substituiertes Phenyl,

bedeutet;

in II      Ar      Phenyl bedeutet;

in Im      R      Hal oder -C≡C-H,  
R<sup>1</sup>      OH,  
X      CH oder N,  
X'      CH,  
Y      R<sup>4</sup> oder Hal,  
R<sup>2</sup>      H oder Hal,  
R<sup>3</sup>      Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
R<sup>4</sup>      OH, OA, A-COO-, NHA, NHA<sub>r</sub>, NAA', Het,  
-NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup> oder -NH-CHR<sup>5</sup>-COOH,  
R<sup>5</sup>      H oder A,  
Het      einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiert sein kann,  
A, A'      jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,  
Hal      F, Cl, Br oder I,  
n      0, 1, 2 oder 3,  
p      1, 2, 3, 4 oder 5,  
bedeuten;

in In Verbindungen der Formel Ia



10 nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,

worin

R Hal oder  $-C\equiv C-H$ ,

15  $R^1$  OH,

X CH oder N,

$X'$  CH,

Y  $R^4$  oder Hal,

20  $R^2$  H oder Hal,

$R^3$  Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

$R^4$  OH, OA,  $A-COO-$ , NHA, NAA', Het,  
 $-NH-CHR^5-COOR^3$  oder  $-NH-CHR^5-COOH$ ,

25  $R^5$  H oder A,

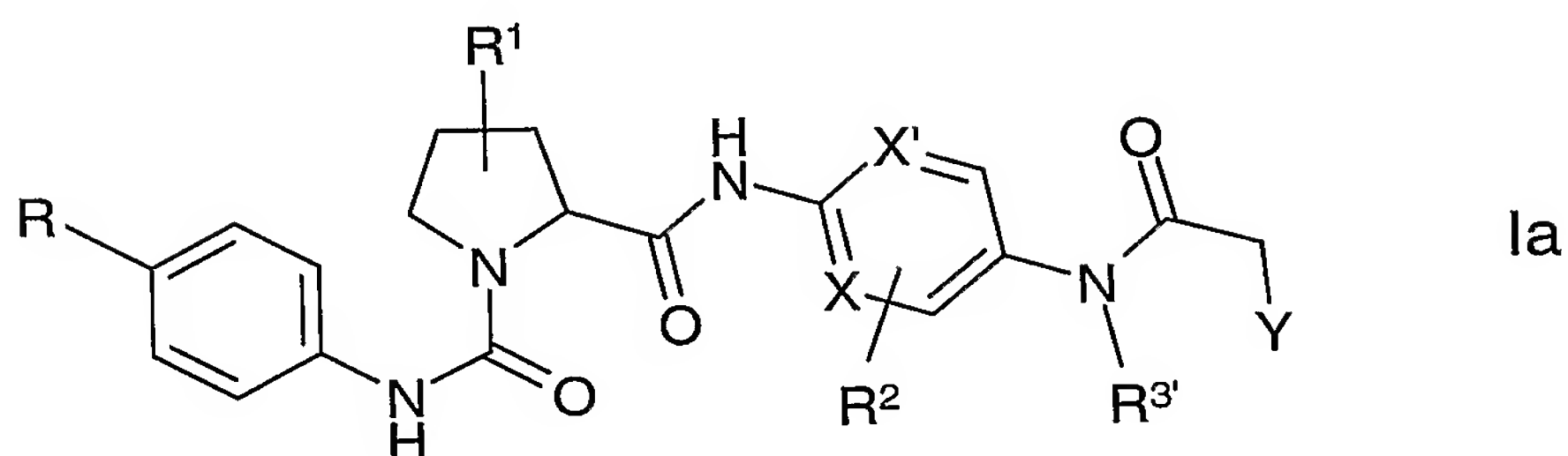
Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder  
O-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder  
dreifach durch A, OH und/oder OA substituiert sein  
kann,

30 A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes,  
verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen,  
worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt  
sein können, F, Cl, Br oder I,

35 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,  
 p 1, 2, 3, 4 oder 5,  
 bedeuten;

5 in lo Verbindungen der Formel Ia



15 nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,  
 worin

R Hal oder  $-C\equiv C-H$ ,  
 R<sup>1</sup> OH,  
 20 X CH oder N,  
 X' CH,  
 Y R<sup>4</sup> oder Hal,  
 R<sup>2</sup> H oder Hal,  
 R<sup>3</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 R<sup>3'</sup> Methyl,  
 R<sup>4</sup> OH, OA, A-COO-, NHA, NAA', Het,  
 $-NH-CHR^5-COOR^3$  oder  $-NH-CHR^5-COOH$ ,  
 R<sup>5</sup> H oder A,  
 30 Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
 A, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl,  
 Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl,  
 Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl  
 oder Piperazinyl

35

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können, F, Cl, Br oder I,

5

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

p 1, 2, 3, 4 oder 5,

bedeuten;

10

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20

25

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI und VII sind im allgemeinen bekannt.

35

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise unter *Ullmann*-Reaktionsbedingungen



(CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 130°) oder, besonders bevorzugt unter Bedingungen einer *Buchwald*-Amidierung (J. Am. Chem. Soc. **2002**, 121, 7421).

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, N,N'-Dimethyldiamin, Pyridin oder Chinolin ist geeignet. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°, besonders bevorzugt zwischen 60 und 90°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiterhin bevorzugt erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel IV kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben erwähnten.

Verbindungen der Formel I können weiterhin bevorzugt erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII umsetzt.

In den Verbindungen der Formel VI bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel VII kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben erwähnten.

#### Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche

Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliumethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutytrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat,

Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen  
5 Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die  
10 Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter  
15 Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin,  
20 Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine  
25 Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige  
30 Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B.  
35 Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen



können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

5 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was  
10 jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

15 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte  
20 physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

25 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain,  
30 Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

35 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch

In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.



Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, darge-  
reicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten  
10 Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen  
15 Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

20

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermale-  
25 m), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermale) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der  
30 Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

35 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-

wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

5 So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer  
Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-  
toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie  
10 z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden herge-  
stellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert  
und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen  
Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise  
Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungs-  
mittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

15 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben  
beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden.  
Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum,  
20 Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform  
können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein  
Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat  
oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfüg-  
barkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

25 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-,  
Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch  
eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,  
30 Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-  
stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia,  
Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol,  
Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmier-  
35 mitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natrium-  
benzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln

gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepasta, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene

Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

5 Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder  
10 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können  
15 gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

20 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.  
25 Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch  
30 funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden.  
35 Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen.



Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

5 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

10 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.

15 Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

20 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

25 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

30 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige  
35 sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten



können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-  
embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt,  
Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose  
nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren,  
Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens  
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren  
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten  
Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder  
ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-  
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons,  
individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate  
Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer  
Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren  
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen,  
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst  
oder in lyophilisierter Form vorliegt.

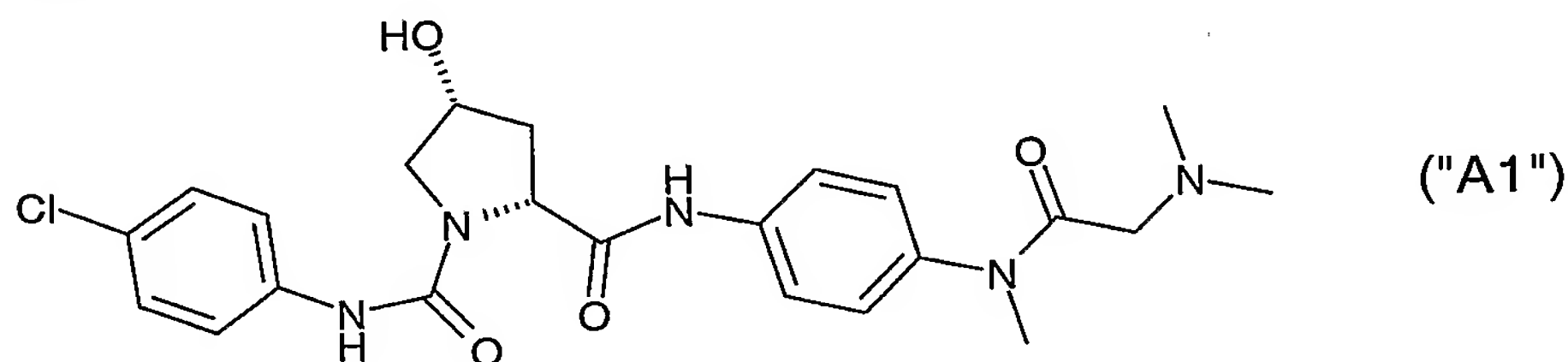
Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen  
der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,

Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.  
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

### **Beispiel 1**

(2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A1")



100 mg (0.351 mmol) (2*R*,4*R*)-1-(4-Chlorphenyl-carbamoyl)-4-hydroxyprolin (**1**) und 72.75 mg (0.351 mmol) N-(4-Aminophenyl)-2-dimethylamino-

N-methyl-acetamid (beschrieben in US 2436115, 1945) werden in 1 mL DMF gelöst, mit 62.29 mg (0.351 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimidhydrochlorid versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 35 mg (21%) "A1"; (M+H)<sup>+</sup> 475; F. 95°.

5

Analog werden nachstehende Verbindungen erhalten

10

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(N-methyl,N-butyl-amino)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 98°;

15

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(morpholin-4-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A1-1"), F. 86°;

20

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A1-2"), F. 78°;

25

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 137°;

30

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(3-cyclohexylmethyl-piperidin-1-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 104°;

35

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-diethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 86°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(N-methyl,N-ethyl-amino)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 113°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 171°;

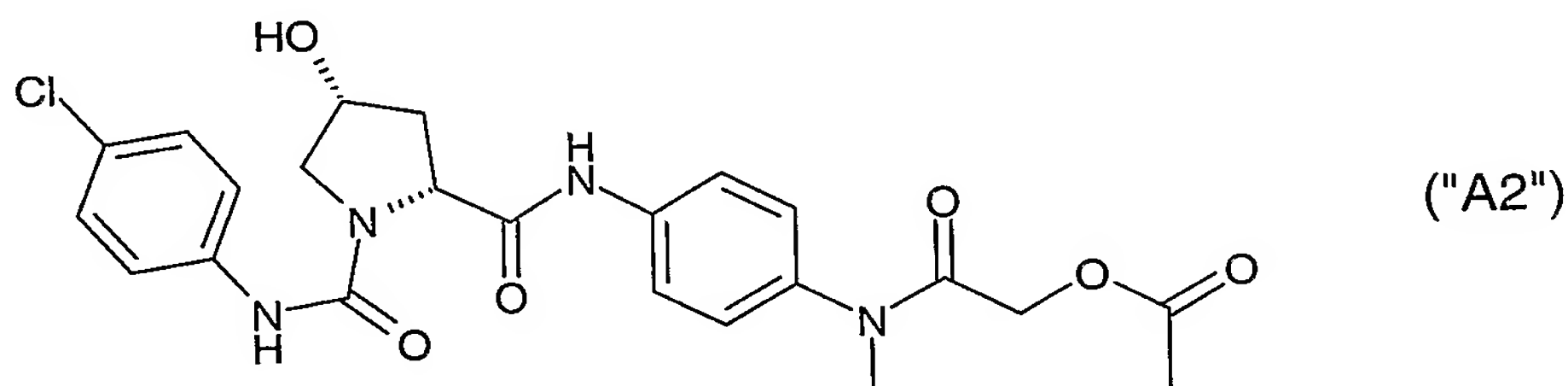
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({2-fluor-4-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({5-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl}-amid),

## Beispiel 2

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-acetoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A2")



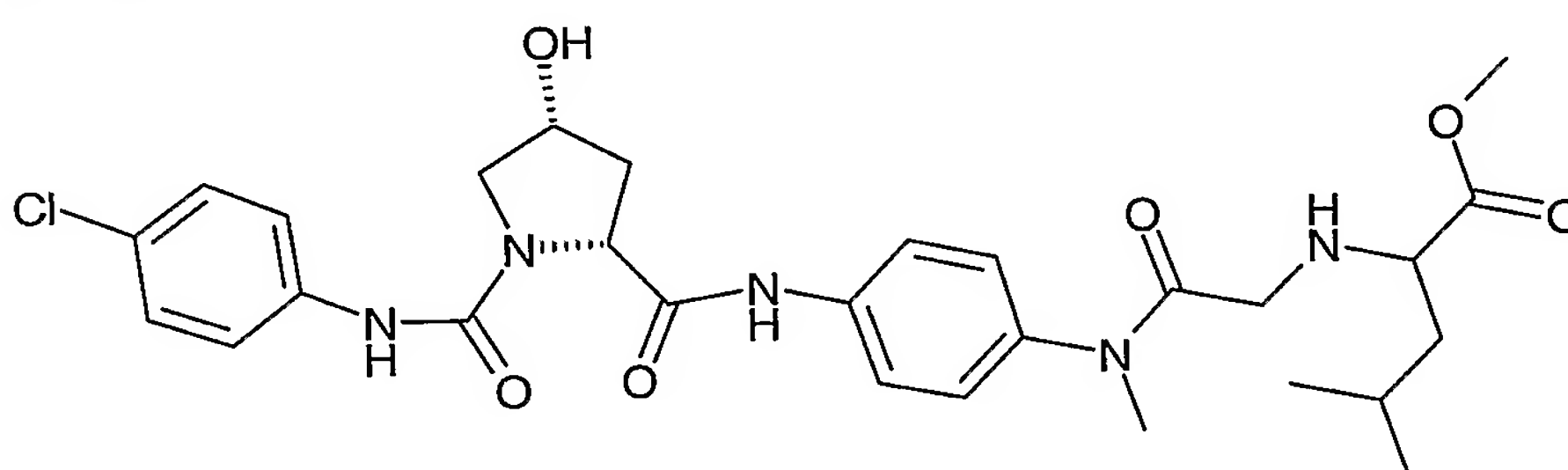
2.1 1.146 g (4.025 mmol) **1** werden in 10 mL THF suspendiert, mit 0.995 g (4.025 mmol) EEDQ (= Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat versetzt und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0.8 g (4.027 mmol) 4-Methylamino-anilin (beschrieben in J. Org. Chem. 26, 1961, 1394) wird die Reaktionsmischung weitere 18 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 300 mg (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-(N-methyl-amino)-phenyl}-amid) (**2**), (M+H)<sup>+</sup> 390.

2.2 240 mg (0.617 mmol) **2** werden in 2 mL DCM gelöst und nacheinander mit 82.92  $\mu$ L (0.771 mmol) Acetoxyessigsäurechlorid, 62.23  $\mu$ L (0.771 mmol) Pyridin und 0.977 mg (0.008 mmol) DMAP (= 4-(Dimethylamino)-pyridin) versetzt. Man rührt anschliessend 18 h bei RT

und arbeitet wie üblich auf. So erhält man 125 mg (41%) "A2", MS = 490 (M+H)<sup>+</sup>.

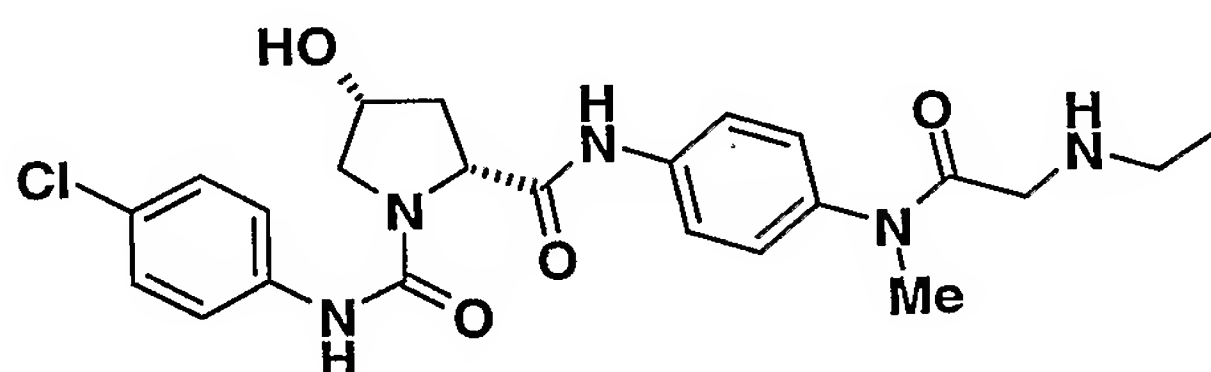
Analog erhält man die nachstehende Verbindung

(2R,4R)-2-[(4-({1-[1-(4-Chlor-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-yl]-methanoyl}-amino)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methyl-amino]-4-methyl-pentansäure-methylester, F. 86°



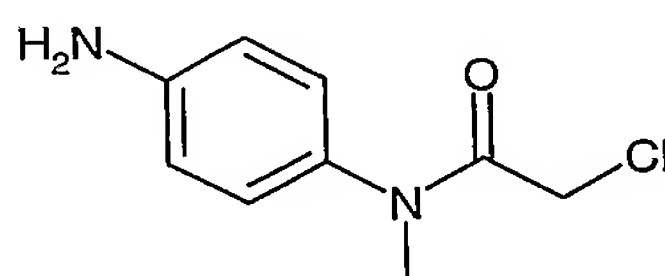
### Beispiel 3

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-ethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A3")



"A3"

3.1 Herstellung von *N*-(4-Aminophenyl)-2-chlor-*N*-methyl-acetamid (4)





1.0 g (4.374 mmol) 2-Chlor-*N*-methyl-*N*-(4-nitro-phenyl)-acetamid 3  
(beschrieben in Biochem. J. 55, 1953, 839) werden in 25 mL THF gelöst  
und mit 0.5 g Pt-C (5%)-55.9% wasserfeucht bei RT hydriert. Nach  
üblicher Aufarbeitung erhält man 4.

3.2 1.146 g (4.025 mmol) 1 werden in 10 mL THF suspendiert, mit  
0.995 g (4.025 mmol) EEDQ (= Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-  
carboxylat versetzt und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0.8 g  
(4.027 mmol) 4 wird die Reaktionsmischung weitere 18 h bei RT gerührt.  
Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 750 mg (40%) (2*R*,4*R*)-4-  
Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-  
chlor-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A3a"); (M+H)<sup>+</sup> 466.

3.3 250 mg (0.537 mmol) "A3a" und 406  $\mu$ L (0.806 mmol) Ethylamin  
(2M in THF) werden in 2 mL Acetonitril gelöst, mit 85.4 mg (0.806)  
wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und 5 h bei 60°C gerührt. Nach  
üblicher Aufarbeitung erhält man so 81 mg (32%) "A3"; (M+H)<sup>+</sup>475; F.  
121°.

Analog werden nachstehende Verbindungen erhalten

(2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-({4-[(2-cyclohexylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F.  
141°;

(2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-({4-[(2-methylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F.  
145°;

(2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-({4-[(2-isopropylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F.  
123.5°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-*tert.*-butylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 137°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-cyclopentylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 130°;

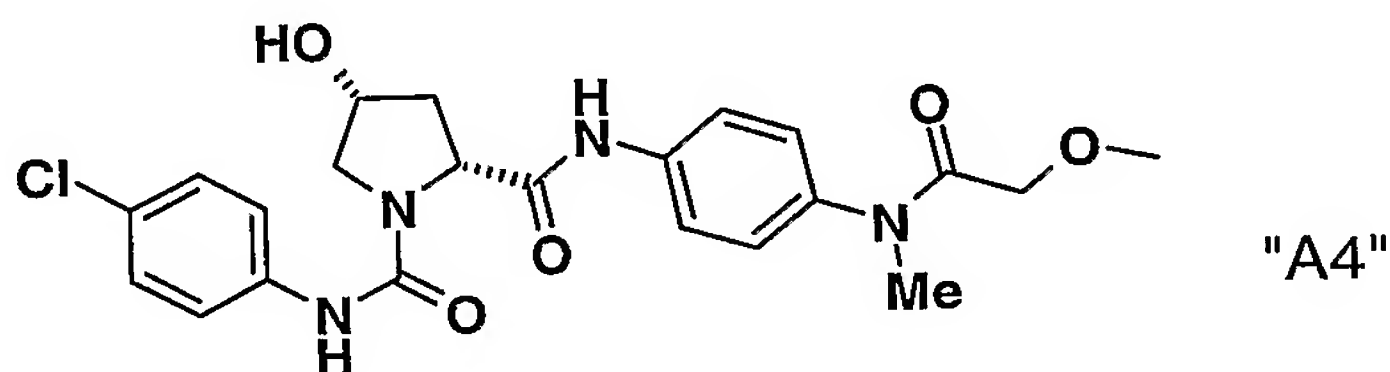
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-cyclopropylmethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 126°;

Aus (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-chlor-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A3a") erhält man durch Chlorsubstitution die Verbindung

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-hydroxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid).

#### Beispiel 4

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid) ("A4")



Unter Argon werden in einen Kolben 0.05 mmol CuI (5mol%), 1.5 mmol 2-Methoxy-acetamid und 2.03 mmol K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> gegeben. Nach Zugabe von 1.0 mL Toluol werden 0.1 mmol (10 mol%) N,N'-Dimethyldiamin und 1.0 mmol (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-iod-phenyl}-amid) (**5**), (M+H)<sup>+</sup> 487 [Herstellung analog Beispiel

3.2] hinzugefügt und 12 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so "A4"; (M+H)<sup>+</sup> 462; F. 84°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-ethoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid), F. 89°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-propoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-butoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({2-fluor-4-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({5-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl}-amid).

### Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [nM]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"A1"		37.0
"A1-1"	54.0	100.0
"A1-2"	37.0	46.0
"A2"		
"A3"	17.0	25.0

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

### **Beispiel A: Injektionsgläser**

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
- 10

### **Beispiel B: Suppositorien**

- 15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

### **Beispiel C: Lösung**

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.
- 25

### **Beispiel D: Salbe**

- 30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

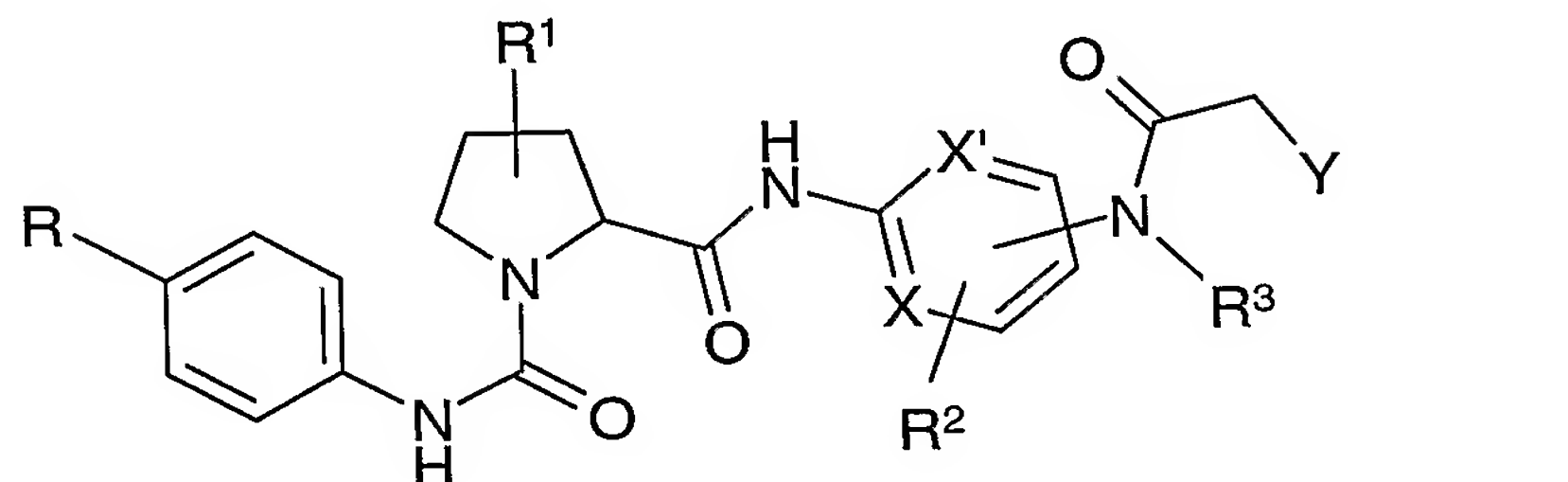
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

- R Hal,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{A}$  oder OA,
- R<sup>1</sup> H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-, Cycloalkyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-, A-CONH-, A-CONA-, Ph-CONA-, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub>, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl, =N-OH, =N-OA oder =CF<sub>2</sub>,
- X, X' jeweils unabhängig voneinander CH, CHal oder N,
- Y R<sup>4</sup> oder Hal,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA, OH oder Hal substituiertes Phenyl,
- R<sup>2</sup> H, Hal oder A,
- R<sup>3</sup> H oder A,
- R<sup>4</sup> OH, OA, A-COO-, NHA, NHA<sub>r</sub>, NAA', Het oder -NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup>,
- R<sup>5</sup> H, A, -CHR<sup>3</sup>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH(=NH)NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het<sup>1</sup> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sup>3</sup>,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-



oder dreifach durch A, OH, OA, CN, COOH, COOA  
und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,  
 Het<sup>1</sup> einen ein- oder zweikernigen aromatischen  
 Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der  
 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,  
 OH, OA und/oder CN substituiert sein kann,  
 A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes,  
 verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen,  
 worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt  
 sein können,  
 Ar Naphthyl, Biphenyl oder unsubstituiertes oder ein-,  
 zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A,  
 COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, -[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> oder  
 -O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-COOR<sup>3</sup> substituiertes Phenyl,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 n 0, 1, 2 oder 3,  
 p 1, 2, 3, 4 oder 5,  
 bedeuten,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R Hal oder -C≡C-H bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze  
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

R<sup>1</sup> H, =O, Hal, A, OH oder OA,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin  $R^1$  OH bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin X CH oder N, X' CH bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

20

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin  $R^2$  H oder Hal bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

30

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin  $R^3$  H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiert sein kann,

5

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin  
Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl

15

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
Het<sup>1</sup> einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen

25

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin  
R<sup>5</sup> H oder A bedeutet,

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin  
 Ar Naphthyl oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup> oder CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, substituiertes Phenyl,  
 10 bedeutet,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 15 13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin  
 Ar Phenyl bedeutet,  
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 20 Verhältnissen.
- 25 14. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin  
 R Hal oder -C≡C-H,  
 R<sup>1</sup> OH,  
 X CH oder N,  
 X' CH,  
 Y R<sup>4</sup> oder Hal,  
 30 R<sup>2</sup> H oder Hal,  
 R<sup>3</sup> Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 R<sup>4</sup> OH, OA, A-COO-, NHA, NHA<sub>r</sub>, NAA', Het,  
 -NH-CHR<sup>5</sup>-COOR<sup>3</sup> oder -NH-CHR<sup>5</sup>-COOH,  
 R<sup>5</sup> H oder A,  
 35 Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-

Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiert sein kann, jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

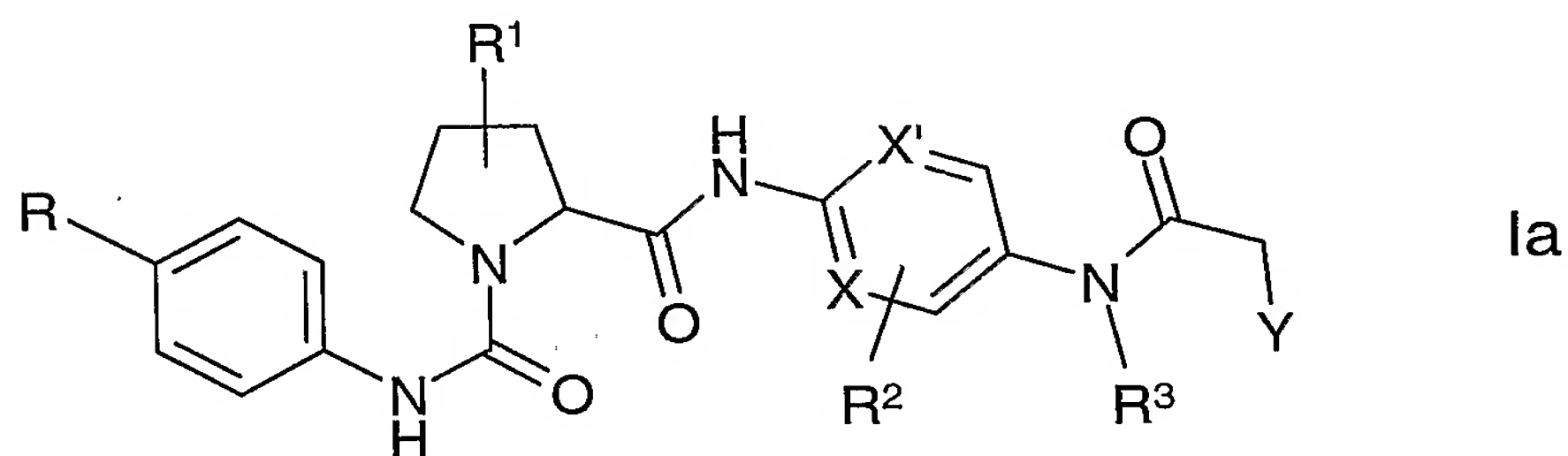
n 0, 1, 2 oder 3,

p 1, 2, 3, 4 oder 5,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

#### 15. Verbindungen der Formel Ia



nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,

worin

R Hal oder  $-C\equiv C-H$ ,

$R^1$  OH,

X CH oder N,

$X'$  CH,

Y  $R^4$  oder Hal,

$R^2$  H oder Hal,

$R^3$  Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

	R <sup>4</sup>	OH, OA, A-COO-, NHA, NAA', Het, -NH-CHR <sup>5</sup> -COOR <sup>3</sup> oder -NH-CHR <sup>5</sup> -COOH,
	R <sup>5</sup>	H oder A,
5	Het	einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH und/oder OA substituiert sein kann,
10	A, A'	jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
15	n	0, 1, 2 oder 3,
	p	1, 2, 3, 4 oder 5,
		bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 20 Verhältnissen.

16. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),
- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(N-methyl,N-butyl-amino)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),
- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(morpholin-4-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),
- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),



(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

5

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(3-cyclohexylmethyl-piperidin-1-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

10

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-diethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(*N*-methyl,*N*-ethyl-amino)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

15

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

20

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({2-fluor-4-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

25

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({5-[(2-dimethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl}-amid),

30

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-acetoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

35

(2R,4R)-2-[(4-[(1-[1-(4-Chlor-phenylcarbamoyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-yl]-methanoyl]-amino)-phenyl]-methyl-carbamoyl)-methyl-amino]-4-methyl-pentansäure-methylester,

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-ethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

5

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-chlor-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

10

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-cyclohexylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-methylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

15

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-isopropylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

20

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-*tert.*-butylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-cyclopentylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

25

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-cyclopropylmethylamino-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

30

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-hydroxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

35

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-ethoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

5

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-propoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

10

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-butoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-({4-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

15

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({2-fluor-4-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-phenyl}-amid),

20

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-({5-[(2-methoxy-ethanoyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl}-amid),

25

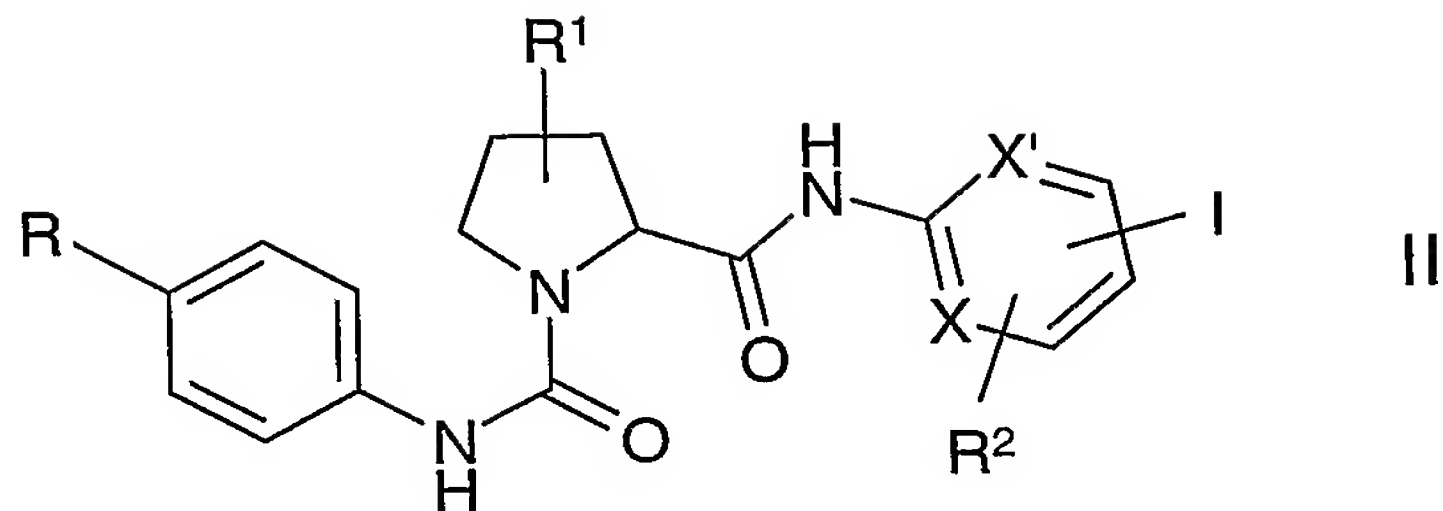
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

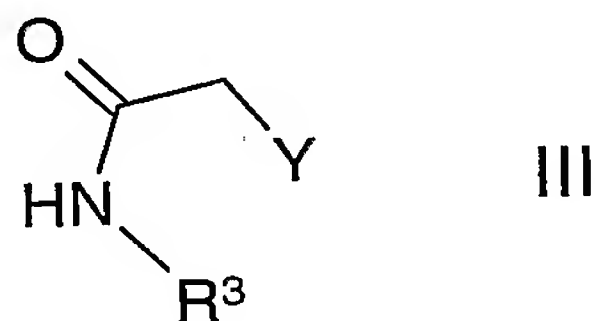
a) eine Verbindung der Formel II

35



worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und X' die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



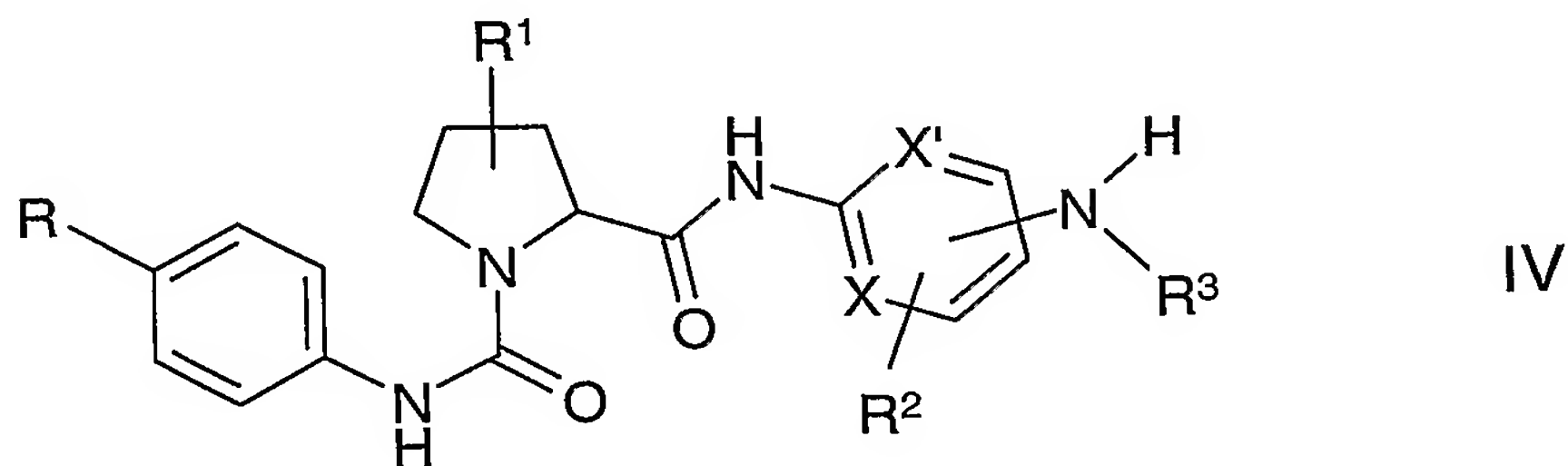
worin

Y und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

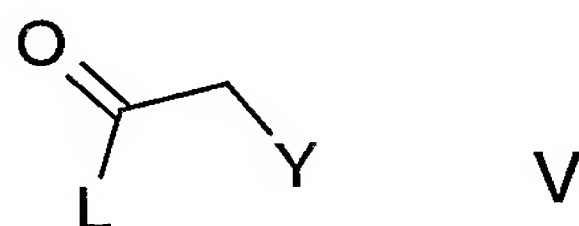
oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X$  und  $X'$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel V

5



worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

10

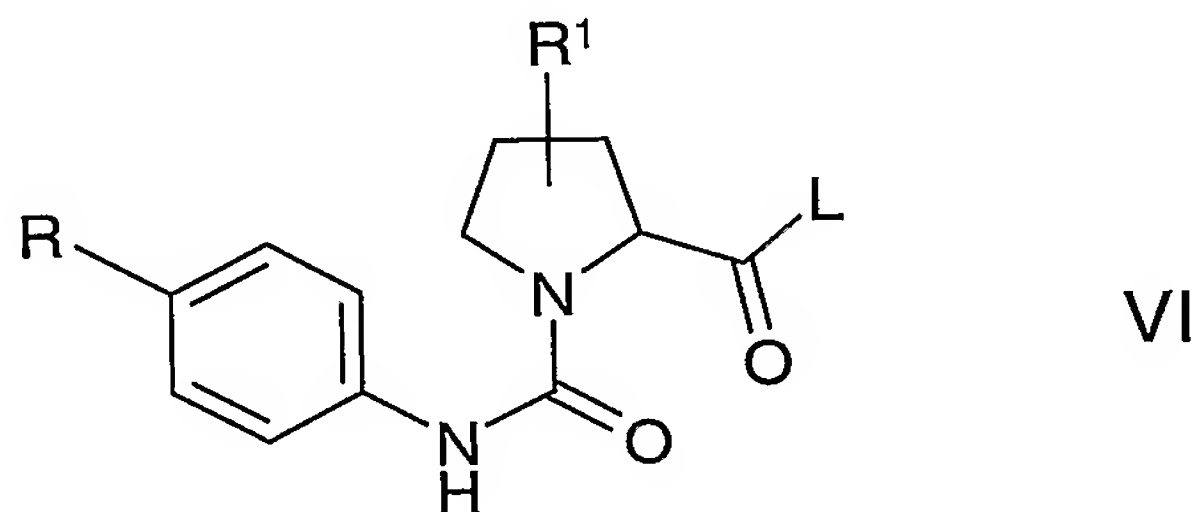
umsetzt,

15

oder

c) eine Verbindung der Formel VI

20



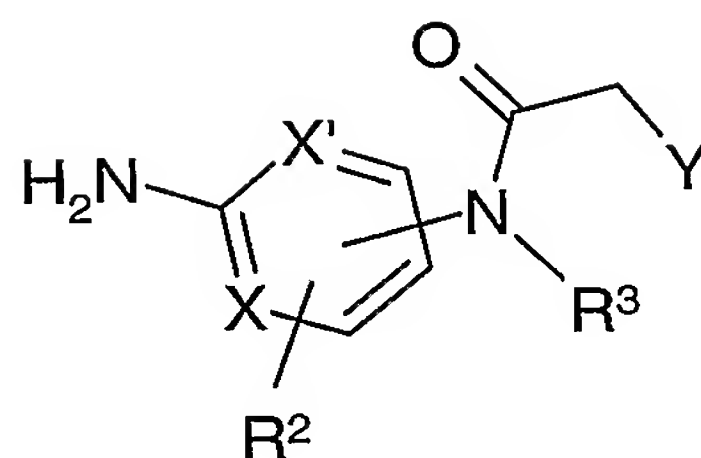
25

worin  $R$  und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
und  
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

30

35

mit einer Verbindung der Formel VII



VII

worin  $R^2$ ,  $R^3$ , X, X' und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

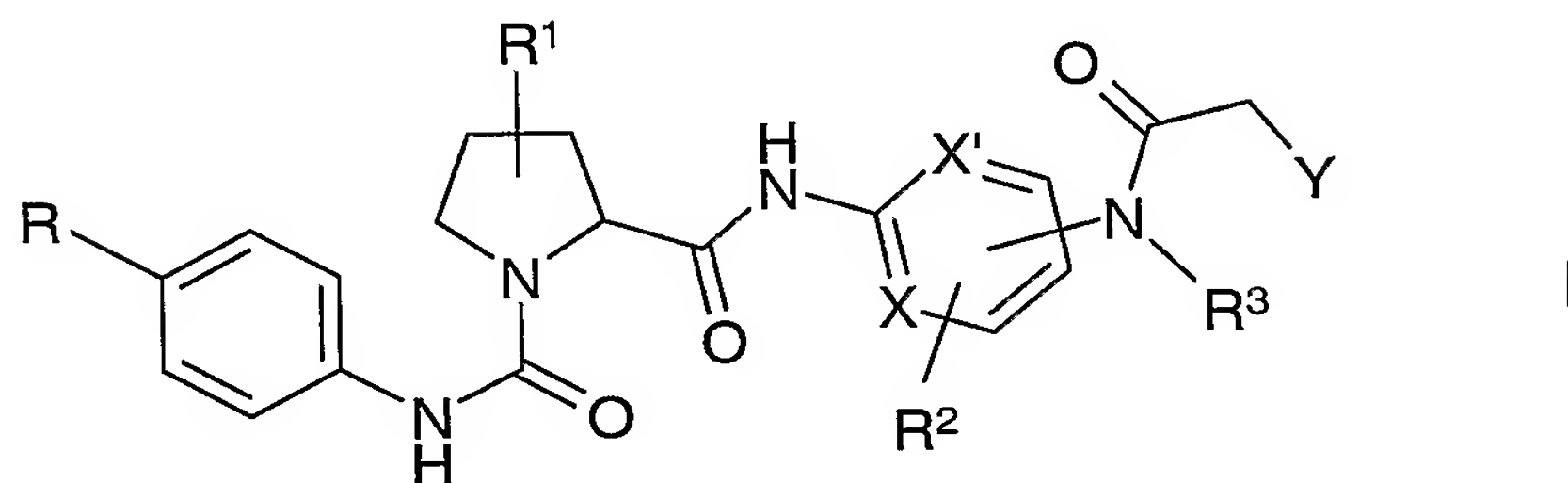
18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
19. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.



22. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
23. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
  - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.
24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

## Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I



worin

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, X' und Y die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.